

舌下免疫療法

岡野 光博

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学

Sublingual immunotherapy : SLIT

Mitsuhiro Okano

Department of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

特異的免疫療法（抗原特異的減感作療法）はI型アレルギー疾患に対する治療法として100年近い歴史を持つ治療法である。アレルギー性鼻炎を例にとれば、治癒または長期寛解を期待できる唯一の治療法と鼻アレルギー診療ガイドライン（2005年度版）で位置づけられている。現状では皮下注射による治療用エキスの投与が一般的であるが、注射による痛みを伴う上に頻回の通院を要すること、あるいは稀にアナフィラキシーなどの重篤な副反応を生じることなどが普及を妨げている。これらのデメリットを克服する手段として投与経路の改変が試みられており、舌下、経鼻および経口免疫療法の開発が進んでいる。なかでも舌下免疫療法（sublingual immunotherapy : SLIT）は、皮下注射法と比較して大量の抗原投与が可能で、副作用が少ないことから家庭内投与が可能であり、従って良好なコンプライアンスが得られるといった特徴がある。欧米では一般的な治療として普及しつつあり、本邦においても近い将来の

臨床応用が期待されている。本稿では、主にアレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の効果、安全性、および作用メカニズムについて、自験例を交え概説する。

アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の効果

エビデンスレベルの最も高い臨床試験はランダム化比較試験（randomized controlled trial : RCT）である。アレルギー性鼻炎における舌下免疫療法の効果をRCTにて検討した報告はこれまでに20を超える。2005年に22件のRCT（n=979）をメタ解析した結果、舌下免疫療法は症状スコアおよび薬物スコアを有意に改善した。特に季節性鼻炎や成人には高い効果を認めた。一方、重篤な全身性の副反応は一例も認めなかった¹⁾。これらの海外データを通覧すると、アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法は高い有効性と安全性が期待できる結果となっており、本邦での検討が望まれるところである。しかしながら安全性に関しては、本年に入り喘息患者に対する舌下免疫療法で過剰投与によるアナフィラキシー例が報告されており、注意が必要である²⁾。

スギ花粉症に対する舌下免疫療法

本法では、スギ花粉症に対する舌下免疫療法の効果と安全性を検討す

る目的で、多施設RCT試験が行われている（厚生労働省科学研究費補助金「リアルタイムモニター飛散数と現状の治療によるQOLの関連性の評価研究と花粉症根本治療法の開発」研究代表者 大久保公裕）。そのプロトコルを表1に示す。11~12月にかけて治療用スギ花粉エキスをパンに滴下し、口腔底に2分間保持し吐き出す（sublingual spit : 図1）。エキスは2JAU/ml×1滴より毎日増量する。週ごとに濃度を10倍に上昇させる。最終的には2,000JAU/ml×20滴（1ml）の舌下投与を週に一回行い、花粉飛散終了時まで継続する（表1）。

岡山大学も倫理委員会の承認を得て本試験に参加している。その結果を図2に示す。日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票（No.1）を用いたアンケートを二週間に一回行い、スギ・ヒノキ花粉飛散期における実薬群とプラセボ群との鼻・眼症状、



図1 舌下免疫療法によるエキスの投与

平成20年6月受理
 〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
 電話 : 086-235-7307
 FAX : 086-235-7308
 E-mail : mokano@cc.okayama-u.ac.jp

表1 スギ花粉エキス投与スケジュール

	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目以降
エキス濃度 (JAU/ml)	2	20	200	2000	2000	2000
1日目	1滴	1滴	1滴	1滴	20滴	20滴
2日目	2滴	2滴	2滴	2滴		
3日目	3滴	3滴	3滴	4滴		
4日目	4滴	4滴	4滴	8滴	20滴	
5日目	6滴	6滴	6滴	12滴		
6日目	8滴	8滴	8滴	18滴		
7日目	10滴	10滴	10滴	20滴		

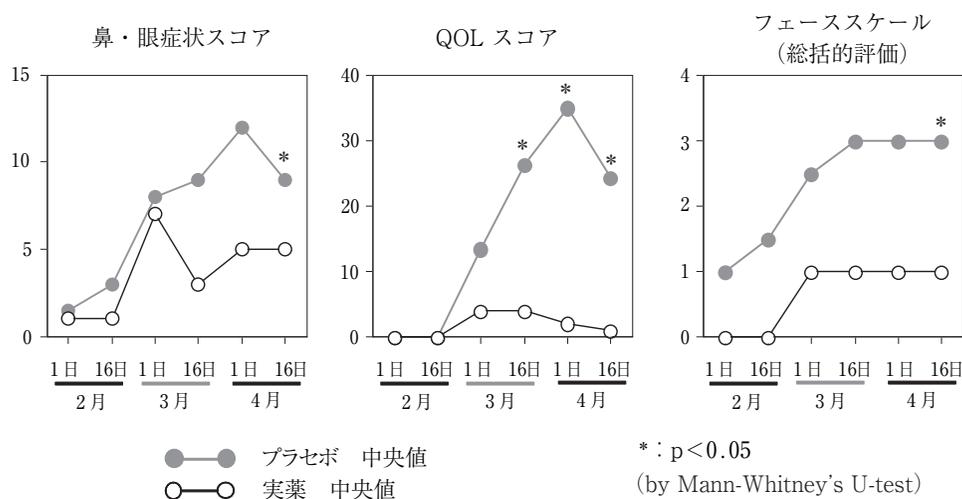


図2 JRQLQによるスギ舌下免疫療法の有効性の検討 (岡山大学での2年目の効果)

QOL (quality of life : 生活の質), および総括的評価を比較検討した. その結果, 実薬群ではプラセボ群と比較して, 総じて症状および QOL の悪化が抑制され, いくつかのポイントでは有意差も認められた. 特に QOL の悪化のみられない例が認められた. 一方副作用に関しては, 治療開始直後に口腔のピリピリ感を訴えるものがいたがプラセボも同様であり, エキスの溶媒であるグリセリンの影響と思われた. 喉頭浮腫や喘息発作, あるいはアナフィラキシーなどの全身反応はみられなかった. 自験例は少数ではあるが, スギ花粉症に対する舌下免疫療法は安全でか

つ有効である可能性が示唆された. 多施設全体においても有効性が認められている³⁾. 現在, より安全で有効な治療スケジュールについて検討を加え, 新しい臨床試験を予定しているところである.

舌下免疫療法の作用メカニズム

古典的な皮下注射法では, 免疫療法の作用機序として, ①IgG4などの抗体産生の変化, ②肥満細胞や好塩基球などのエフェクター細胞への抑制作用, ③アレルゲン刺激に対するT細胞応答の修飾作用などが報告されている. 我々の検討でも, 免疫療法を行ったスギ花粉症患者の末梢血

単核細胞は免疫療法非施行の患者と比較して, スギアレゲン Cry j 1 刺激に対する IL-5 産生が有意に抑制され, 逆に制御性T細胞と考えられる CD4陽性 CD25強陽性細胞の比率が有意に増強する⁴⁾.

舌下免疫療法の作用メカニズムについては十分に解析されていないのが現状である. これまでに舌下免疫療法によって IgG4抗体の産生亢進, 血清 IL-13の低下, 鼻汁中トリプターゼの低下などが誘導されることが報告されている. 舌下免疫療法によって末梢血単核細胞による IL-5の産生低下と IL-10の産生亢進がみられたという報告がある一方, T

細胞応答には強い影響がないとの報告もみられる⁵⁾。我々が行ったスギ花粉症に対する舌下免疫療法の

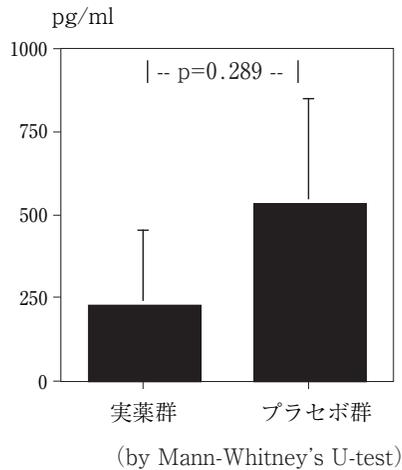


図3 スギ舌下免疫療法による末梢血単核細胞のCry j 1刺激に対するIL-5産生の変化

RCT試験では、プラセボと比較して実薬を投与した群では、末梢血単核細胞のCry j 1に対するIL-5産生が抑制される傾向を認めた(図3)。

おわりに

以上、主にアレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法について概説した。舌下免疫療法はアレルギー性鼻炎の基盤療法として期待される。一方、その有効性を向上させる“さじ加減”の開発、例えば最大効果を誘導する投与時期に関する検討、高力価エキスの開発、アジュバントの開発など、が望まれる。

文献

1) Wilson DR, Lima MT, Durham SR : Sublingual immunotherapy for allergic

rhinitis : systematic review and metaanalysis. *Allergy* (2005) 60, 4-12.

- 2) Blazowski L : Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy* (2008) 63, 374.
- 3) Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, Okano M, Yoshida H, Morikawa H, Masuyama K, Okamoto Y, Kobayashi M : A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollen allergy. *Allergol Int* (2008) (in press).
- 4) 岡野光博, 松本理恵 : スギ特異的免疫療法の作用機序の解析. *アレルギーの臨床* (2007) 27, 865-871.
- 5) Passalacqua G, Durham SR : Allergic rhinitis and its impact on asthma update : allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* (2007) 119, 881-891.

